

| | |
|------------|---|
| 氏 名 | 山 下 晴 久 |
| 生 年 月 日 | |
| 本 籍 | 富山県 |
| 学 位 の 種 類 | 博士(薬学) |
| 学 位 記 番 号 | 博甲第474号 |
| 学位授与の日付 | 平成14年3月22日 |
| 学位授与の要件 | 課程博士(学位規則第4条第1項) |
| 学位授与の題目 | 含酸素複素環化合物の新規構築法の開発 |
| 論文審査委員(主査) | 花岡美代次(薬学部・教授) |
| 論文審査委員(副査) | 染井 正徳(自然科学研究科・教授) 石橋 弘行(薬学部・教授) 向 智里(薬学部・教授) 田中 徹明(大阪大学大学院・教授) |

学 位 論 文 要 旨

Abstract

The five- to nine-membered oxacycles have been frequently found to be the major component of many biologically important natural products. Therefore, the highly efficient method for construction of these oxacycles must be required. On these background, I have studied to develop new procedures for the construction of oxacycles .

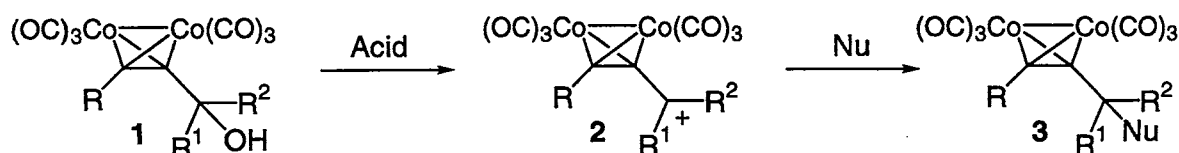
Thus, I could succeed in development of three efficient procedures: (I) construction of oxocane and oxonane skeletons by taking advantage of the inherent property of the alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ complex, (II) formation of oxaspiro[m.n]alkanes based on Nicholas reaction, and (III) five-to eight-membered oxacycles via base-catalyzed endo mode cyclization of allenyl sulfones.

はじめに

海洋生物から単離される各種生理活性化合物の中には環状エーテルを基本骨格として有するものが数多く知られている。これらの化合物の中には含酸素中員環を基本骨格とするものが存在することから、中員環構築にも適用できる効率の良い環状エーテル構築法を開発できれば、多くの天然物合成に適用可能な有用な手法を提供することとなろう。この考えのもと、著者は特に以下に示す2つの点に主眼を置き、含酸素複素環化合物の新規構築法の開発を行った。(1)通常合成が困難とされる含酸素中員環を alkyne-cobalt 錯体の propargyl cation 安定化能力を活用して構築する。(2)鎖状化合物を基質とする閉環反応において常に問題となる適用範囲の狭さを克服し、中員環をも網羅する簡便かつ効率的な新規環状エーテル構築法を開発する。以下にその成果について概説する。

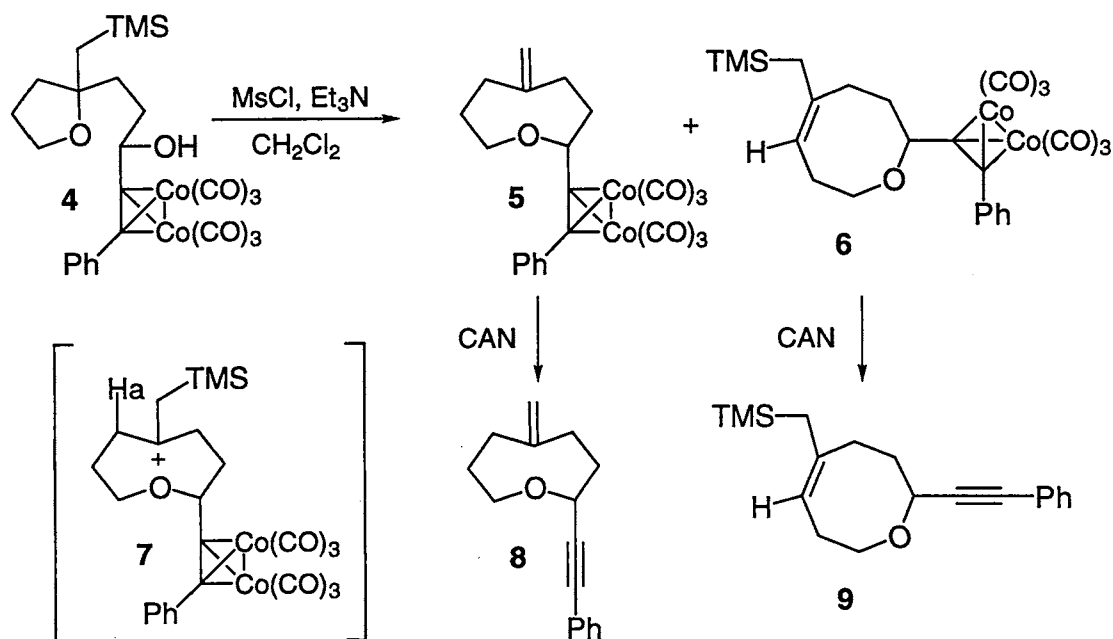
1. Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体の性質を活用する中員環エーテルの合成

Alkyne 類は $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と反応して、二核錯体である alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体へ容易に変換される。Propargyl alcohol を対応する alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体 **1** とした後、酸で処理すると propargyl cation **2** が生じる。この alkyne-cobalt 錯体により安定化された cation は求核試薬と容易に反応して置換成績体 **3** を生成する。本反応は Nicholas 反応と呼ばれ、炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成の有効な手段として今日広く用いられている (Scheme 1)。



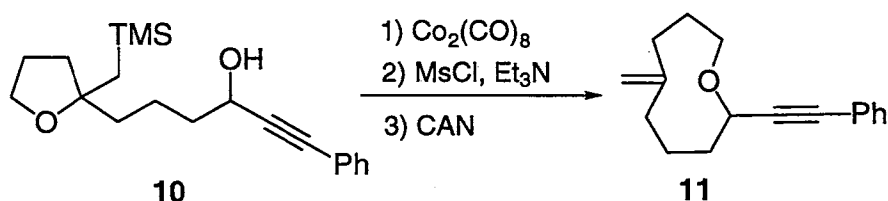
Scheme 1

著者は alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体の性質を巧みに活用することで、通常合成が困難とされる中員環骨格を構築できるものと推察した。環形成時の反応部位の接近を考慮し、propargyl alcohol 部位と trimethylsilylmethyl 基を内蔵する tetrahydrofuran 体 **4** を反応基質として案出した。1,4-Butanediol から数工程で容易に誘導した tetrahydrofuran 体 **4** を CH_2Cl_2 中、 Et_3N の存在下 MsCl と反応させたところ、目的の 8 員環成績体 **5** を 54%、**6** を 23%で得ることに成功した。8 員環成績体 **5** 及び **6** は trimethylsilyl 基により安定化 (β 効果)された cation 中間体 **7** を経由し、それぞれ trimethylsilyl 基または Ha が脱離して生成したものと考えることができる。尚、8 員環成績体 **5** 及び **6** は各々、cerium ammonium nitrate (CAN)処理により対応する **8** 及び **9** へ導くことができる (Scheme 2)。



Scheme 2

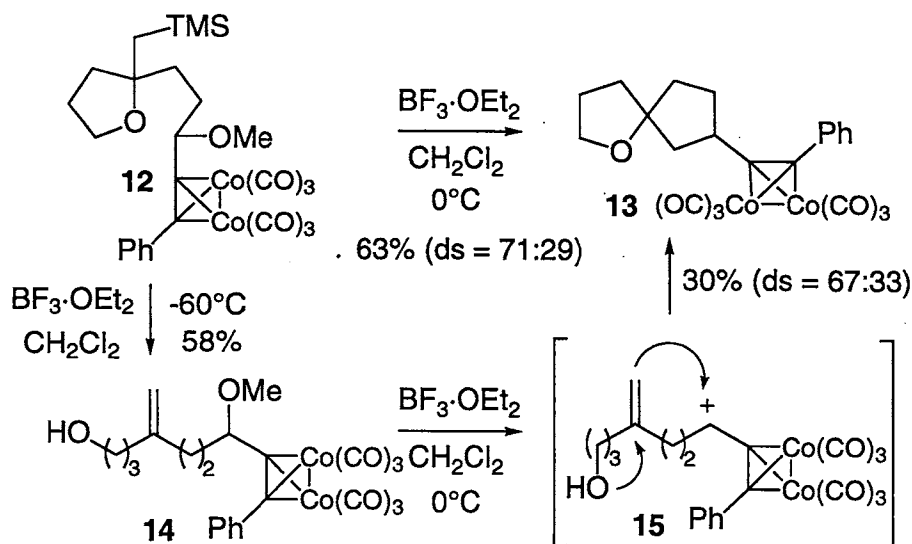
次に本法を活用して、含酸素 9 員環化合物の合成を試みた。δ-valerolactone から誘導した tetrahydrofuran 体 **10** を $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ と処理して対応する alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体とした後、mesyl 化の条件下環拡大反応を行い、続いて CAN を用いた脱 cobalt 化により oxonane 誘導体 **11** を収率 52% で合成することに成功した (Scheme 3)。



Scheme 3

2. Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体の性質を活用する Oxaspiroalkane 類の合成

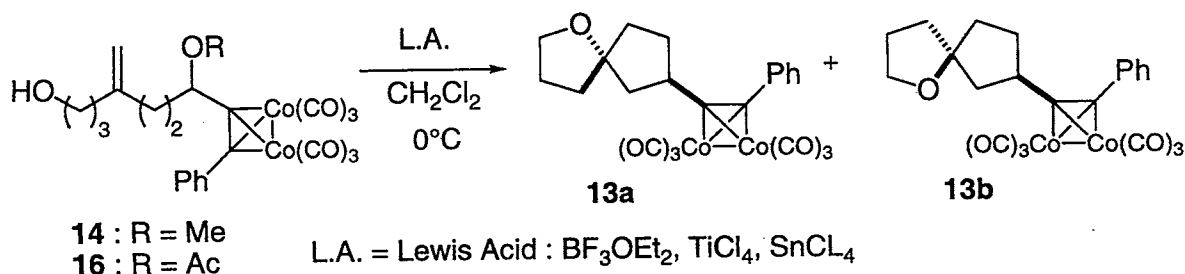
著者は上記の中員環エーテル構築法の開発途上、反応基質である tetrahydrofuran 誘導体 **12** を Lewis 酸処理した場合、目的とする中員環エーテルの代わりに 1-oxaspiro[4.4]nonane 誘導体 **13** が得られるという興味深い事実を見出した。詳細な検討を重ねた結果、本反応は tetrahydrofuran 環 **12** が開裂して、一旦鎖状の化合物 **14** が生成した後、*exo*-methylene 基と末端 alcohol 基の関与する tandem 型の閉環反応により **13** へと変換していることが判明した (Scheme 4)。



Scheme 4

14 から **13** への変換は oxaspiro 骨格の新しい構築法になりえるものと考え、反応条件の最適化を計った。即ち、まず鎖状 alcohol 体 **14** 及び **16** を合成し、それらを用いて条件検討を行った。その結果、propargyl 位の置換基が acetoxy 基である **16** を用いて CH_2Cl_2 中 0°C で 2 等量の SnCl_4 と反応させた時、最も良好な結果を与え、対応する 1-oxaspiro[4.4]nonane 誘導体 **13** が高収率かつ立体選択的 (83%, **13a**:**13b** = 83:17) に生成す

ることを見出した (Scheme 5)。

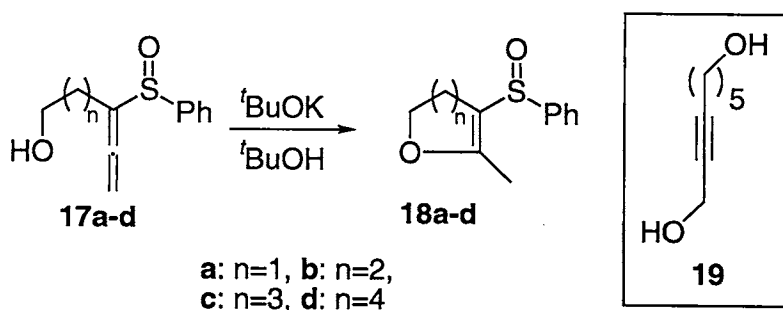


Scheme 5

さらに本反応の一般性を確認することを目的として炭素鎖を伸張した基質に対しても同様の反応を行い、oxaspiro[4.5]decane 及び oxaspiro[5.5]undecane 誘導体が良好な収率で生成することを確認した。

3. Allenyl Sulfoxide 及び Sulfone 類の *endo* 型閉環による環状エーテルの構築

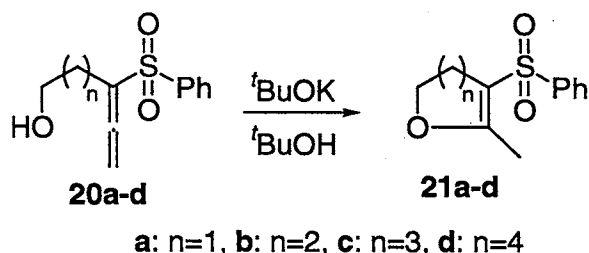
上記の結果に加え、更なる適用範囲の広い環状エーテル構築法の開発を目的とし、電子吸引性基置換 allene 類の *endo* 型閉環反応の検討を行うこととした。著者は末端に水酸基を有する alkyl 側鎖と電子吸引性基が同一炭素上に置換した allene 類を基質に用いれば、塩基処理により生じる alkoxide anion が分子内的に allene 中心 *sp* 混成炭素を *endo* 型に攻撃し、閉環反応が進行するものと推察した。そこで電子吸引性基として sulfinyl 基を有する allenyl sulfoxide 体 **17** を基質として選び、propargyl alcohol 類から短工程で合成した。合成した **17a** を室温で $t\text{BuOH}$ 中 $t\text{BuOK}$ と処理したところ速やかに閉環反応が進行し、*endo* 二重結合を有する環化体 **18a** を単一成績体として定量的に得ることに成功した。また **17b**, **17c** を用いた場合もそれぞれ対応する環化体 **18b**, **18c** を良好な収率で与えた (79, 81%)。しかしながら、**17d** に対する閉環反応では 8 員環形成反応は室温では全く進行せず、原料を回収するのみであった。次に反応温度を 60°C に昇温して閉環を試みたが 8 員環形成反応は進行せず、diol 体 **19** を得るのみであった (Scheme 6)。



Scheme 6

そこで、sulfinyl 基に比べてより電子吸引性が強いと期待される sulfonyl 基を有する **20**

を基質として閉環反応を検討した。Allenyl sulfone 体 **20a**～**20c** を上記の環化反応の条件に付したところ、室温で速やかに反応が進行し、良好な収率で対応する 5～7 員環エーテル体 **21a**～**21c** を与えた (78~90%)。また、**20d** を用いた場合にも閉環反応が進行し、8 員環エーテル **21d** を収率 79% で得ることに成功した (Scheme 7)。



Scheme 7

以上の結果から電子吸引性基が sulfonyl 基の場合、その強力な電子吸引能力により allene 中心炭素が十分活性化され、8 員環形成反応が進行したものと推察される。

結論

著者は、含酸素複素環化合物の基本骨格構築に適用可能な効率的環状エーテル構築法の開発を目的とし本研究を行い以下の成果を得た。

- 1) Propargyl alcohol 部位と trimethylsilylmethyl 基を内蔵する tetrahydrofuran 誘導体を合成し、alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体の propargyl cation 安定化能力を活用する中員環形成反応により対応する oxocane 及び oxonane 誘導体へ変換することに成功した。
- 2) Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ 錯体の性質を活用した tandem 型閉環反応による直鎖化合物から oxaspiroalkane 類への変換法を開発した。
- 3) Allenyl sulfoxide 類を $t\text{-BuOK}$ と処理し、endo 型閉環反応を進行させて 5 から 7 員環までの環状エーテル体を良好な収率で得た。また、allenyl sulfone 類を用いた場合には 5 から 7 員環に加え、8 員環形成反応も進行することを見出した。

学位論文審査結果の要旨

海洋生物から特異な構造を有し、しかも強力な生理活性を示す含酸素複素環化合物が数多く単離されている。申請者はこれら生理活性物質の合成を念頭に、その基本骨格合成に適用可能で、しかも効率的な環状エーテル構築法の開発を目的に研究を遂行し、以下の成長を得た。

(1) Tetrahydrofuran 骨格の 2 位に alkyne- $\text{CO}_2(\text{CO})_6$ 錯体と trimethylsilylmethyl 基を導入し、alkyne- $\text{CO}_2(\text{CO})_6$ 錯体の propargyl 位カチオン安定化能力とシリル基の β 効果を巧みに組み合わせることにより、通常合成が困難とされる含酸素中員環化合物の oxocane 及び oxanane 誘導体の新規構築法を確立した。

(2) 分子内に exomethylene 基と末端水酸基を持つ alkyne- $\text{CO}_2(\text{CO})_6$ 錯体を合成し、その Nicholas 型反応を基板とした新規 oxaspiro [m. n] alkane 骨格の合成法を確立した。

(3) 1 位に sulfonyl 基を有する 1,1-置換アレン類を活用してエンド型閉環反応を試み、5 員環から 8 員環までの含酸素複素環化合物を簡便に合成する方法を見出した。また、sulfonyl 基の代わりに sulfinyl 基を導入した化合物では、含酸素 5 員環化合物から含酸素 7 員環化合物合成が可能であり、8 員環化合物には適用できないことを示した。

以上、申請者は 3 種の含酸素複素環化合物の新規構築法の開発に成功した。今後、それらの手法を駆使した天然物合成への応用が期待される。よって、本論文は博士（薬学）論文に値するものと判定した。